

Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama triple negativo avanzado

Javier Blanco Ávila¹, María Olmedo López-Frías¹, Sandra Rubio Bernabé¹, Marta Santisteban Eslava^{1,2}

¹Departamento de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ²Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Gobierno de Navarra. Pamplona

Resumen

El cáncer de mama triple negativo se caracteriza por una alta tasa de recaídas con respecto al resto de subtipos biológicos y por un peor pronóstico, con una supervivencia que no alcanza los 2 años desde la aparición de las metástasis a distancia. Esto es debido en gran medida a la gran heterogeneidad intratumoral, a la ausencia de dianas oncogénicas drogables identificadas y a una mayor agresividad tumoral, que conllevan una alta tasa de resistencias terapéuticas. Con este artículo pretendemos ahondar en la aplicación de nuevas estrategias terapéuticas en estudio (anticuerpos droga conjugados, terapia endocrina antiandrogénica, inhibidores de PARP, inmunoterapia con inhibidores de punto de control inmune y/o con terapia celular) en monoterapia o en diferentes combinaciones para las pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo que puedan impactar en la supervivencia de las pacientes.

Palabras clave:

Cáncer de mama triple negativo.
Estadio avanzado.
Nuevas terapias.

Abstract

Advanced triple negative breast cancer has a grim prognosis due to a higher relapse and a shorter overall survival as compared to other breast cancer biologic subtypes. This fact is due to a higher intra-tumoral heterogeneity as well as to the lack of molecular oncogenic pathways or targets identified, that could explain a more aggressive tumoral behavior as well as the development of therapeutic resistances. Our aim with this review is to go deeper into new therapeutic strategies under clinical research (antibody drug conjugates, androgen receptor signaling inhibitors, PARP inhibitors, immune check point inhibitors, immune active and adoptive cell therapy) administered as monotherapy or in different combinations that could impact on advanced triple negative breast cancer patients outcome.

Keywords:

Triple negative breast cancer. Advanced disease. Therapeutic innovation.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Blanco Ávila J, Olmedo López-Frías M, Rubio Bernabé S, Santisteban Eslava M. Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama triple negativo avanzado. Rev Cáncer 2023;37(1):17-29

DOI: 10.20960/revcancer.00029

Correspondencia:

Marta Santisteban Eslava. Departamento de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra. Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona
e-mail: msantisteb@unav.es

INTRODUCCIÓN

Según los últimos datos sobre el cáncer publicados por SEOM, el cáncer de mama (CM) sigue siendo el tumor más diagnosticado en España en las mujeres, con una incidencia de 34 750 nuevos casos en 2022. La mortalidad global, por otro lado, es relativamente baja debido a una discreta letalidad de esta patología tumoral con relación al resto de tumores sólidos (6,9 % del total de todos los cánceres) (1). Sin embargo, la supervivencia varía enormemente en función del subtipo biológico y el subtipo triple negativo (TN) es el de peor pronóstico, afecta predominantemente a mujeres más jóvenes, con mutaciones germinales en *BRCA1* y de raza negra. Esta variabilidad en la mortalidad se ve influida por su agresividad y por su tendencia a metastatizar a nivel cerebral y visceral hasta en el 45 % de los casos (2).

Se estima que la mediana de supervivencia global de las pacientes con CMTN avanzado oscila alrededor de los 15 meses, sin grandes mejoras en los últimos años en este subtipo biológico (3). Recientemente se ha publicado una nueva clasificación pronóstica para las pacientes metastáticas *de novo* en la que se establecen cuatro categorías basadas en la tasa de supervivencia global a 3 años (superior a 70 %, 50-70 %, 25-50 % y menor del 25 %) en función de variables clínicas, biológicas y de número y localización de focos de enfermedad a distancia; el subtipo biológico triple negativo es un factor determinante (4).

Los diferentes subtipos de tumores de mama (luminales, HER2 y TN) tienen un marco genético, transcripcional, histológico y clínico muy diferente (2), que precisan de una individualización terapéutica. Académicamente, los tumores TN se caracterizan por la ausencia de los receptores hormonales (RH), nucleares (receptores de estrógenos [RE] y progesterona [RP]), así como del receptor de membrana citoplasmática HER-2 (o ausencia de amplificación del gen *erBb2*). En este sentido, se está proponiendo reconsiderar incluir en la definición de los CMTN a aquellas pacientes con CM con expresión de receptores hormonales baja (< 10 %), ya que han demostrado un comportamiento biológico, una respuesta a las terapias y una supervivencia a 15 años similar al CMTN puro (aquel con ausencia absoluta de expresión de RH) (5).

Los avances a nivel genético (carga mutacional o mutaciones puntuales drogables), así como la importancia del microambiente tumoral (linfocitos infiltrantes de tumor [TIL], eje PD-L1/PD-1, macrófagos y fibroblastos), pueden influir en el abordaje del CMTN (6). Esta gran diversidad genética ha puesto sobre la palestra que los CMTN son una entidad muy heterogénea que abarca múltiples subtipos con rasgos diferenciales; y por este motivo, en los escenarios precoces y avanzados, la tendencia es a tratar tanto el tumor como su estroma.

La primera clasificación basada en transcriptómica llevada a cabo por Lehmann y cols. subdivide a los CMTN en seis subtipos: *basal-like 1* (BL1), *basal-like 2* (BL2), mesenquimal (M), célula madre *mesenchymal-like* (MSL), inmunomodulador (IM), y *luminal like* con expresión de receptores de andrógenos (RA) (7,8). Posteriormente, en un estudio genómico de ARN y ADN con unas 200 muestras de pacientes con CMTN, se simplifica a cuatro grupos pronósticos (fusión de los grupos IM y MSL, ya que estos tenían coincidencias en cuanto a características de TIL y estroma), identificando biomarcadores específicos para cada grupo y un potencial escenario de desarrollo para las terapias biológicas dirigidas (9).

En trabajos posteriores, estudios de multómica han permitido establecer diferencias genómicas y espectros diversos de vulnerabilidad farmacológica que sugieren nuevas estrategias en los tumores mesenquimales, ya que debido a la ausencia de células inmunes y PD-L1 precisan abordajes diferentes a la inmunoterapia (7).

Profundizando en estos cuatro subtipos biológicos, nos encontramos que los subtipos RA o IM se caracterizan por la expresión de RA y de receptores de mucina en la superficie (MUC1). Genómicamente, presentan menos complejidad y característicamente tienen mutaciones en los genes *PIK3CA*, *AKT1*, *NF1*, *GATA3*, y *CDH1*. A nivel inmunológico presentan baja infiltración por TIL, por lo que se consideran tumores fríos. El subtipo M se caracteriza por la expresión de receptores de crecimiento de plaquetas (PDGFR α), receptor c-Kit, factor de crecimiento (TGF- β) y factores de movilidad celular. A nivel genómico no presentan muchas alteraciones, pero sí se ha observado activación de la vía de PI3K. El subtipo BL-1 se caracteriza por un aumento de la expresión de genes relacionados con la proliferación celular (*BUB1*, *CENPF*, *RFS*, *PRC1*, etc.). En su complejo genoma, destaca por una alta tasa de mutaciones somáticas en el gen supresor *TP53* y por un déficit de recombinación homóloga. A nivel inmune expresan V-Set Domain Containing T-cell activation inhibitor 1 (VTCN1), así como baja infiltración por TIL. Finalmente, el subtipo BL-2 se caracteriza por la activación de las señales de crecimiento celular, glicólisis y gluconeogénesis. A nivel genómico hay un alto número de mutaciones en *TP53*, y más del 90 % presentan deficiencia de recombinación homóloga. A nivel inmunológico se enmarcan dentro de los tumores calientes (8,10).

De manera característica a todos estos subtipos comentados, el CMTN se encuentra muy relacionado con las mutaciones de los genes *BRCA1*. El 85 % de los tumores diagnosticados en este grupo de pacientes son TN, y entre el 11 y 19 % de las pacientes con CMTN tiene mutación *BRCA1* somática y/o germinal (8).

Por otro lado, se ha descubierto que las metástasis tienen menos activación de los genes inmunomoduladores que el tumor primario; con especial activación de aquellos ge-

nes relacionados con los mecanismos de escape de la respuesta inmune (*HLA-G*, *TIM3*, *LAG3*, *CD73*, *CCL2*, *CCR2* y *CSF1R36*) (8). Además, comparando las metástasis, se han encontrado menos TIL, menos expresión de PD-L1 y menor número de células dendríticas con respecto al tumor primario (11).

A pesar de esta riqueza molecular expuesta, el tratamiento estándar para el CMTN avanzado actualmente sigue siendo la quimioterapia (QT). En este ámbito, el uso de platinos en pacientes con CM avanzado con mutación germinal en *BRCA* ha demostrado beneficio en la tasa de respuestas con respecto al docetaxel (12). El avance más notorio ha sido una mejoría en la SG con la adición de inhibidores de puntos de control inmune (IPCI) al esquema de QT en aquella población de pacientes TN enriquecida en infiltrado inflamatorio y que como mecanismo adaptativo expresan PD-L1 (13,14).

Las toxicidades de las terapias sistémicas siguen siendo un factor limitante que repercute negativamente en la calidad de la vida de las pacientes, a pesar del interés y la importancia que ha adquirido este aspecto en el entorno clínico en los últimos años. En este sentido, debemos tener en cuenta la idiosincrasia individual, las comorbilidades, el estado funcional, la edad, la medicación concomitante y los tratamientos previos recibidos por nuestras pacientes para optimizar los tratamientos oncológicos en el escenario de enfermedad TN avanzada.

La discrepancia en las respuestas es probable que esté relacionada con una pobre individualización terapéutica en esta patología con una heterogeneidad destacable. Este hecho hace ver la importancia de la búsqueda, ya no solo de biomarcadores que nos ayuden a seleccionar mejor a las pacientes para un determinado tratamiento, sino también de nuevas dianas accionables acordes a los mecanismos patogénicos de cada subtipo molecular.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La introducción de nuevos fármacos como los antiandrogénicos, la inmunoterapia basada en fármacos anti-PD-1/PD-L1 (IPCI), los inhibidores de PARP y los anticuerpos droga conjugados (ADC) son un claro ejemplo de la dirección que está tomando la investigación clínica en el CMTN (Fig. 1).

Anticuerpos droga conjugados

Monoterapia

Desde la aprobación por parte de la FDA (abril de 2020) y de la EMA (octubre de 2021) del sacituzumab govitecán para pacientes con CMTN localmente avanzado irreseccable o metastásico, pretratadas con al menos dos líneas

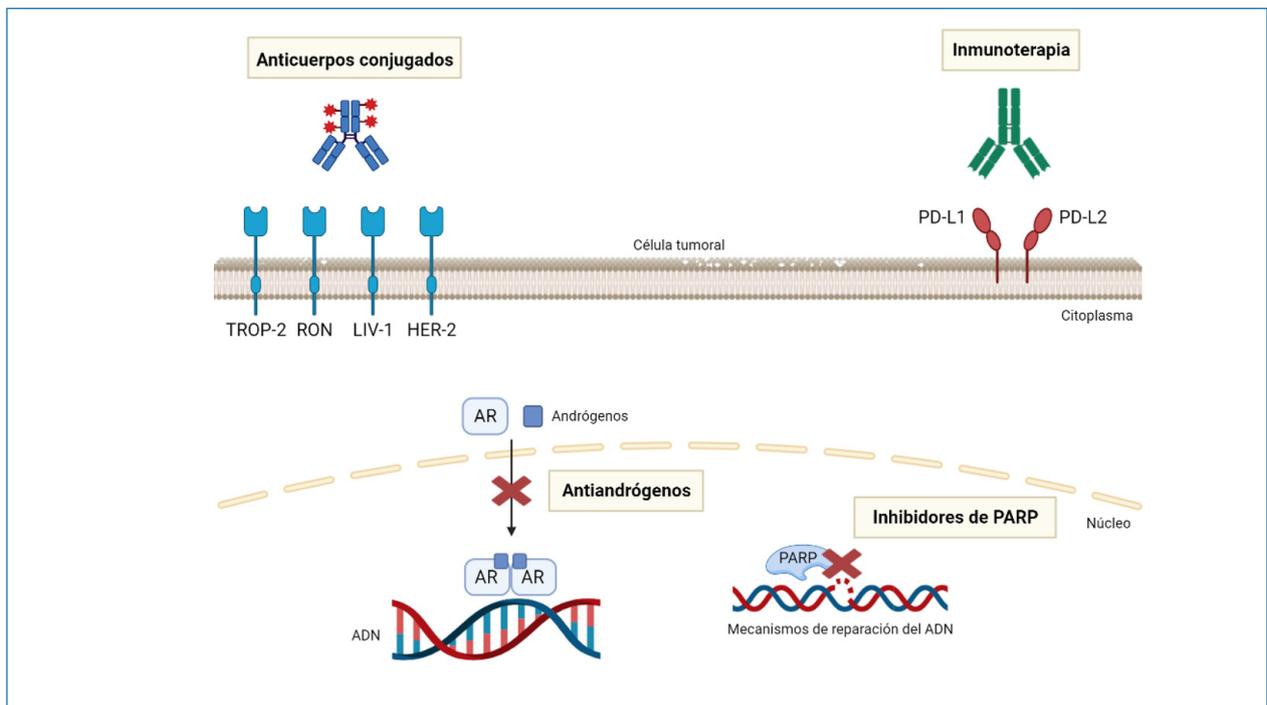


Fig. 1. Esquema de las nuevas estrategias terapéuticas aplicadas en CMTN avanzado en los últimos años y su acción en las distintas localizaciones de la célula tumoral.

previas, los anticuerpos droga conjugados (ADC) han adquirido un papel muy importante en el tratamiento de esta enfermedad.

El sacituzumab govitecán es un anticuerpo conjugado dirigido contra el antígeno de superficie celular trofoblástico-2 (TROP-2), unido mediante un enlace hidrolizable (*linker*) a un citostático inhibidor de la topoisomerasa I, el govitecán. Este tratamiento se ha comparado, en mujeres con CMTN metastásico en progresión a al menos dos líneas de tratamiento, con distintas quimioterapias en el estudio ASCENT, y ha demostrado una mejoría de la supervivencia libre de progresión (SLP) (5,6 meses frente a 1,7 meses, HR: 0,41; IC 95 %: 0,32-0,52) y en la supervivencia global (SG) (12,1 meses frente a 6,7 meses, HR: 0,48; IC 95 %: 0,38-0,59) (15).

La peculiaridad de estas moléculas, fruto de los avances en bioingeniería farmacológica, es que reconocen una diana específica en la célula tumoral y favorecen la entrada de la droga en su interior, generando un efecto terapéutico selectivo. Además, los ADC con enlaces escindibles y citostáticos permeables a la membrana celular pueden ejercer su acción sobre otras células tumorales vecinas localizadas en la proximidad de las células con el antígeno de membrana, conocido como el efecto *bystander*, de gran interés en estos tumores tan heterogéneos (16). Pequeñas alteraciones en cualquiera de sus componentes (anticuerpo, citostático o *linker*) implican cambios muy significativos en la eficacia del ADC dependiendo de las características de los distintos componentes que lo forman, así como su interacción entre ellos, con el tumor y con el microambiente (17).

A raíz de los prometedores resultados obtenidos con el sacituzumab govitecán se están desarrollando nuevas moléculas con diferentes anticuerpos dirigidos contra otros receptores celulares unidos a distintos citostáticos. Uno de ellos es el datopotamab deruxtecán, un anticuerpo humanizado contra TROP-2, que ha demostrado resultados preliminares prometedores y que comparte características similares con el sacituzumab govitecán, con un beneficio clínico incluso en pacientes que ya habían recibido este último ADC. Esto puede deberse a que, aunque ambos van dirigidos contra el antígeno TROP-2 y están unidos a citostáticos con el mismo mecanismo de acción, existen diferencias entre ellos, como, por ejemplo, el deruxtecán, que es 10 veces más potente que el govitecán. Además, la vida media del datopotamab deruxtecán es mayor que la del sacituzumab govitecán, por lo que permite que este primer ADC se pueda administrar cada 3 semanas, sin dosis intermedias (18,19).

Otro anticuerpo conjugado que se encuentra actualmente en investigación es el ladiratuzumab vedotina contra la proteína de membrana LIV-1, presente tanto en CM luminales como TN. En el estudio de escalada de dosis en monoterapia, se evidenció una prometedora actividad antitumoral en mujeres multitratadas con una muy moderada SLP de 3 meses (19-21).

No obstante, hay que tener en cuenta que todos estos nuevos ADC se encuentran en fase de investigación y que es necesario continuar realizando estudios para confirmar la eficacia de dichos anticuerpos. Por ejemplo, otro de los nuevos ADC estudiados, el glembetumumab vedotina, dirigido contra la glicoproteína transmembrana no metastásica B codificada por un gen que se sobreexpresa en el 40 % de los CMTN, demostró en un ensayo de fase I un beneficio en tasa de respuestas (ORR) de un 20 % y en la SLP (17,9 semanas; IC 95 %: 9,1-19,9) (22). Posteriormente, se realizó el estudio de fase IIb METRIC, cuyo objetivo era valorar la efectividad de dicho tratamiento comparándolo con capecitabina. En dicho estudio no se observó mejoría significativa de la SLP (2,9 meses frente a 2,8 meses, HR: 0,95; IC 95 %: 0,71-1,29) ni de la SG (8,9 meses frente a 8,7 meses, HR: 1,06; IC 95 %: 0,78-1,43) con el ADC en comparación con la fluoropirimidina oral, lo que llevó a la suspensión de su desarrollo (20-22).

Otra diana contra la que se está investigando crear un anticuerpo conjugado es contra el receptor RON con actividad tirosina cinasa, que es codificado por un gen de la familia del protooncogén *MET*, que está implicado en la malignidad y quimiorresistencia del CM y que se encuentra presente en la mayoría de los CMTN (20,23).

No obstante, no solo se están creando nuevos anticuerpos conjugados, sino que también se está investigando si algunos de los tratamientos ya existentes y aplicados a subtipos biológicos HER2 positivo en escenario avanzado pueden ser eficaces en el cáncer de mama triple negativo con una baja expresión de HER2 y/o ausencia de amplificación de *erbB2*. Es el caso del trastuzumab deruxtecán, que ha demostrado recientemente resultados favorables en el ensayo DESTINY Breast 04 en cuanto a SLP (8,5 meses frente a 2,9 meses, HR: 0,46; IC 95 %: 0,24-0,89) y SG (18,2 meses frente a 8,3 meses, HR: 0,48; IC 95 %: 0,24-0,95) en pacientes HER-2 *low* (HER-2 +/-+++ o HER-2 ++/+++ con ISH negativa, sin amplificación de *erbB2*). En concreto en la cohorte de CMTN avanzado, los datos exploratorios revelan un beneficio absoluto de 5,6 y 9,9 meses, respectivamente, en SLP y SG, comparado con el tratamiento de elección del médico con mono quimioterapia (24).

Combinaciones

Además, existen estudios en la actualidad en los que se está investigando el beneficio clínico que puede aportar combinar estos ADC con otros fármacos que ya han demostrado su eficacia en el tratamiento del CMTN avanzado (Tabla I):

- Inmunoterapia: la hipótesis en la que se fundamenta esta asociación es que los ADC tienen la capacidad para producir muerte inmunoinducida, activar las células dendríticas, reclutar linfocitos intratumorales (TIL), aumentar la liberación de neoantígenos

Tabla I.

Diana	ADC	QT	Linker	DAR	Ensayo	Población dirigida	Fase
TROP2	Datopotamab-deruxtecán	Deruxtecán (inhibidor de topoisomerasa I)	Tetrapéptido-escindible	8	NCT03401385	Reurrencia local inoperable o metastásica en CMTN no candidatas a terapia antiPD-L1 (TROPION-PanTumor01)	III
	SKB264	Belotecán (inhibidor de topoisomerasa I)	Estable	7,4	NCT04152499	Tumores sólidos localmente avanzados/irreseccables (CMTN)	I-II
HER3	Patritumab deruxtecán	Exatecán (inhibidor de topoisomerasa I)	Tetrapéptido	8	NCT02980341	Cáncer de mama metastásico refractario o avanzado	I-II
					NCT04699630	Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico	II
LIV-1	Ladiratuzumab vedotina	Monometil auristatina E (MMAE) (antimicrotúbulo)	Dipéptido escindible	4	NCT01969643	Cáncer de mama metastásico	I
CEACAM5	Tusamitamab ravtansine (SAR408701)	Maitansina (antimicrotúbulo)	Escindible	3,8	NCT02187848	Tumores sólidos avanzados	I-II
		Maitansina (antimicrotúbulo)			NCT04659603	Cáncer de mama o de páncreas refractario con expresión de CAECAM-5	II
		MMAE (antimicrotúbulo)			NCT04175847	Tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que expresan mesotelina	I
cMET	TR1801	Pirrolbenzodiacepina (antibiótico y antitumoral)	Escindible	2	NCT03859752	Tumores sólidos que expresan c-MET	I
	RC108	MMAE (antimicrotúbulo)			NCT04617314	Tumores sólidos refractarios que expresan c-MET	I
5T4	SYD1875	Duocarmicina (antimicrotúbulo)	Escindible	19	NCT04202705	Tumores sólidos avanzados	I
	ASN004	Auristatina F (antimicrotúbulo)			NCT04410224	Tumores sólidos metastásicos refractarios	I

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1. (cont.)

Diana	ADC	QT	Linker	DAR	Ensayo	Población dirigida	Fase
FR alfa	Farletuzumab ecteribulina (MORAb-202)	Eribulina (antimicrotúbulo)	Escindible	4	NCT04300556	Tumores sólidos incluyendo CM TN	I-II
	AMT-151	-		-	NCT05498597	Tumores sólidos avanzados incluyendo CMTN	I
ROR1	PRO1184	Exatecán (inhibidor de topoisomerasa I)	Escindible	-	NCT05579366	Tumores sólidos avanzados o metastásicos, (CMTN; HER2+ y HR+)	I-II
	NBE-002	PNU-159682 (derivado de antraciclinas; inhibidor de topoisomerasa II)	No escindible	-	NCT04441099	Tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos incluyendo CMTN	I-II
ROR2	CAB-ROR2 (ozurifitab vedotina)	MMAE (antimicrotúbulo)	Escindible	3-4	NCT03504488	Tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos (CMTN)	I-II
B7-H3	MGC018 (vobramitamab duocarmacina)	Duocarmacina (alquilante)	Escindible	2,72	NCT03729596	Tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos (CMTN)	I-II
B7-H4	SGN-B7H4V	MMAE (antimicrotúbulo)	Escindible	-	NCT05194072	Tumores sólidos avanzados	I
	AZD8205	AZ0133 (inhibidor de topoisomerasa I)	Escindible	-	NCT05123482	Tumores sólidos avanzados	I
Globo H	OBI-999	MMAE (antimicrotúbulo)	Escindible	-	NTC04084366	Tumores sólidos avanzados con expresión de globo H	I
KAAG1	ADCT-901	Pirrolobenzodicepina (antibiótico)	Escindible	-	NCT04972981	Tumores sólidos avanzados	I
CD205/ antígeno linfocitario 75	OBT076	Maitansina (antimicrotúbulo)	Escindible	-	NCT04064359	Tumores sólidos o metastásicos CD205+	I

y aumentar la expresión de PD-L1, lo que puede promover el reconocimiento por parte del sistema inmune de aquellos tumores fríos. Con esta premisa, existen numerosos ensayos clínicos que combinan los ADC con inmunoterapia para potenciar dicha inmunogenicidad (6). Entre los estudios en marcha, destacan el BEGONIA (estudio de fase Ib/II que combina el datopotamab deruxtecán con durvalumab), con una tasa de respuestas del 74 % en 20 de 27 pacientes (25); el SGNLVA-002 (estudio de fase Ib/II de ladiratuzumab vedotina más pembrolizumab) (26), la combinación de sacituzumab govitecán con pembrolizumab y/o atezolizumab, y la de trastuzumab deruxtecán con durvalumab (23).

- Inhibidores de poli-ADP ribosa polimerasa (PARP): se está estudiando la combinación de ADC con inhibidores de PARP, ya que en muchos casos los ADC están unidos a camptotecinas, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la topoisomerasa I (que produce alteraciones en el ADN), en las que están implicados los mecanismos de reparación PARP. Por tanto, la combinación de ambos puede producir un potencial efecto sinérgico sobre las células tumorales (18,27). Actualmente, bajo esta premisa, está en marcha un estudio con la combinación de sacituzumab govitecán y talazoparib (28).
- Inhibidores de PI3K: debido a la alta heterogeneidad que presenta este subtipo tumoral, se ha observado la presencia de mutaciones activadoras de PI3K en el 8-25 % de los tumores TN. Además, la pérdida de función o disminución de la expresión de PTEN lleva a una hiperactivación de la vía de señalización de PI3K, que ocurre de manera frecuente en el CMTN. Todo esto ha llevado a realizar estudios para evaluar el papel del alpelisib (un inhibidor de PI3K aprobado en el cáncer de mama luminal avanzado en progresión a inhibidores de ciclinas) junto con los ADC, tanto en tumores de mama luminales como en tumores triple negativos. Dichos estudios se basan en la hipótesis de la interrupción de la replicación del ADN por parte del sacituzumab govitecán y la potencial sinergia con un inhibidor de la vía PI3K/AKT/mTOR necesaria para la supervivencia celular, la proliferación y la invasión. El estudio ASSET es un ejemplo de un estudio de fase I que combina sacituzumab govitecán con el alpelisib en tumores HER-2 negativos (luminales y triples negativos) (29,30).

Finalmente, se están buscando nuevas maneras de optimizar estos anticuerpos conjugados. Es posible que la secuenciación o alternancia de diferentes ADC pueda proporcionar mejores respuestas y maneje mejor las resistencias terapéuticas. En esta línea, hay que diferenciar las resistencias dependientes del anticuerpo monoclonal (mab), del citostático o del *linker*. Se está valorando emplear otros fármacos acompañantes con el mab (PRO-

TAC, agonistas del receptor del linfocito T, ARN, etc.). Debido al gran peso molecular de estos anticuerpos conjugados, la penetrancia a través de las barreras biológicas es limitada, por lo que se está investigando la creación de anticuerpos más pequeños, de cadena sencilla o incluso de dominio simple (nanoanticuerpos). Estos nanoanticuerpos presentan ventajas terapéuticas debido a su pequeño tamaño, manteniendo la alta afinidad y especificidad contra el antígeno al que van dirigidos. Además, estas nuevas moléculas se pueden modificar favoreciendo su multimerización en homo- o heterodímeros, aumentando así la afinidad de unión con el antígeno. El problema reside en la disminución de la vida media de estos fragmentos, así como la eliminación renal precoz, que puede afectar a la efectividad del tratamiento (20,31).

Así, la adhesión de nanopartículas a los ADC que aportan un beneficio con respecto a los anticuerpos conjugados convencionales permite liberar el citostático en el tumor de una manera más controlada: preserva su estructura química, impide la metabolización y reduce la toxicidad. Estos tratamientos están en investigación para el CM HER-2 positivo, aunque también se podría aplicar dicha tecnología para el CMTN (20,32).

RECEPTORES DE ANDRÓGENOS Y VÍA PIK3CA/AKT/mTOR

La expresión del receptor de andrógeno (RA) en los CM luminales ocurre entre el 60 % y 90 % de los casos y hasta en un 40 % en el subtipo TN. Dentro de los CMTN se ha visto que la expresión de RA está asociada con una menor respuesta a los tratamientos de quimioterapia y a un mal pronóstico, a pesar de no tener un comportamiento biológico tan agresivo. Esta característica se debe a la relación de los RA con la vía SRC/PI3K/FAK, relacionada a su vez con el ciclo celular. De hecho, los tumores que presentan expresión de RA en su mayoría tienen mutación en *PIK3CA* (10).

Estudios en líneas celulares de supresión de ambos han demostrado reducción del crecimiento celular, lo que ha llevado a ensayos clínicos con bicalutamida, abiraterona y enzalutamida en monoterapia, con un beneficio clínico del ~20 % tanto para la bicalutamida como para la abiraterona, y con una mediana de SG de 17,6 meses para la enzalutamida en pacientes pretratadas.

Sobre la base de esto se han desarrollado ensayos de combinación con antiandrógenos e inhibidores de PIK3CA (NCT02457910, TBCR 032 de fase Ib/II: enzalutamida más taselisib, NCT02605486: bicalutamida más palbociclib) que han demostrado buena tolerancia, pero sin objetivar una alta tasa de respuestas. Actualmente la combinación de bicalutamida y ribociclib (NCT03090165) se encuentra en fase de reclutamiento (2,33).

Por otro lado, la combinación de los antiandrógenos con quimioterapia se está estudiando; quedan pendientes los resultados del estudio ENDEAR, que evalúa la combinación de enzalutamida con paclitaxel frente a paclitaxel en monoterapia (34).

Hasta el 50 % de los CM presentan alteraciones en la vía de PIK/Akt/mTOR. En relación con los inhibidores de PI3CA, hay varios estudios que están en marcha: el ensayo de fase III CAPtello-290 emplea la combinación de capivasertib (pan-inhibidor de Akt) con paclitaxel; y el ensayo de fase III EPIK-B3 combina nab-paclitaxel con alpelisib. Datos del estudio PAKT de fase II demuestran beneficio en SLP y SG, sobre todo en aquellas pacientes con la vía oncogénica alterada (35). El ensayo de fase III Ipatunity 130, en el que se tratan pacientes con paclitaxel \pm ipatasertib, ha demostrado un beneficio en tasa de respuestas de hasta el 39 %, con un beneficio clínico del 47 % en el grupo de CMTN experimental (36) (Fig. 2).

Aun así, todavía no hay datos clínicos que justifiquen el uso de estos fármacos en CMTN avanzado fuera de ensayo clínico.

INHIBIDORES DE PARP

Monoterapia

Los inhibidores de PARP constituyen el primer grupo de fármacos dirigidos a inducir la muerte celular en pacientes

con déficit de *BRCA* basado en el mecanismo de letalidad sintética. El tratamiento con inhibidores de PARP en CM metastásico ha demostrado aumento de unos 3 meses en la SLP en dos ensayos clínicos de fase III (OlympiAD y EMBRACA), sin impacto en SG, que han dado lugar a la aprobación de inhibidores de PARP en pacientes con diagnóstico de CM metastásico con mutación germinal en *BRCA1/2* (37,38).

El ensayo OlympiAD aleatorizó a pacientes con carcinoma de mama metastásico, incluyendo subtipo TN (49,8 %) y HR+/HER2- (50,2 %) a recibir olaparib frente a monoquimioterapia a elección del clínico (vinorelbina, capecitabina o eribulina). La mediana de la SLP fue significativamente superior en el grupo de olaparib que en el grupo control, con un beneficio absoluto de menos de 3 meses (7,0 meses frente a 4,2 meses; HR: 0,58; IC 95 %: 0,43-0,80). La tasa de respuestas también fue superior en el brazo de olaparib frente a la quimioterapia estándar (59,8 % frente a 29,8 %). En el análisis por subgrupos, se constató que los beneficios en la SLP observados con olaparib fueron más pronunciados en el subgrupo triple negativo (HR: 0,43 frente a 0,82). No se evidenció beneficio en supervivencia global en la cohorte total; sin embargo, en el análisis estratificado se constató un beneficio en SG en las pacientes que no habían recibido quimioterapia previa para enfermedad metastásica (22,6 meses frente a 14,7 meses, HR: 0,51; IC 95 %: 0,29-0,90) (37).

El ensayo EMBRACA aleatorizó a 431 pacientes a recibir talazoparib frente a quimioterapia a elección del clínico

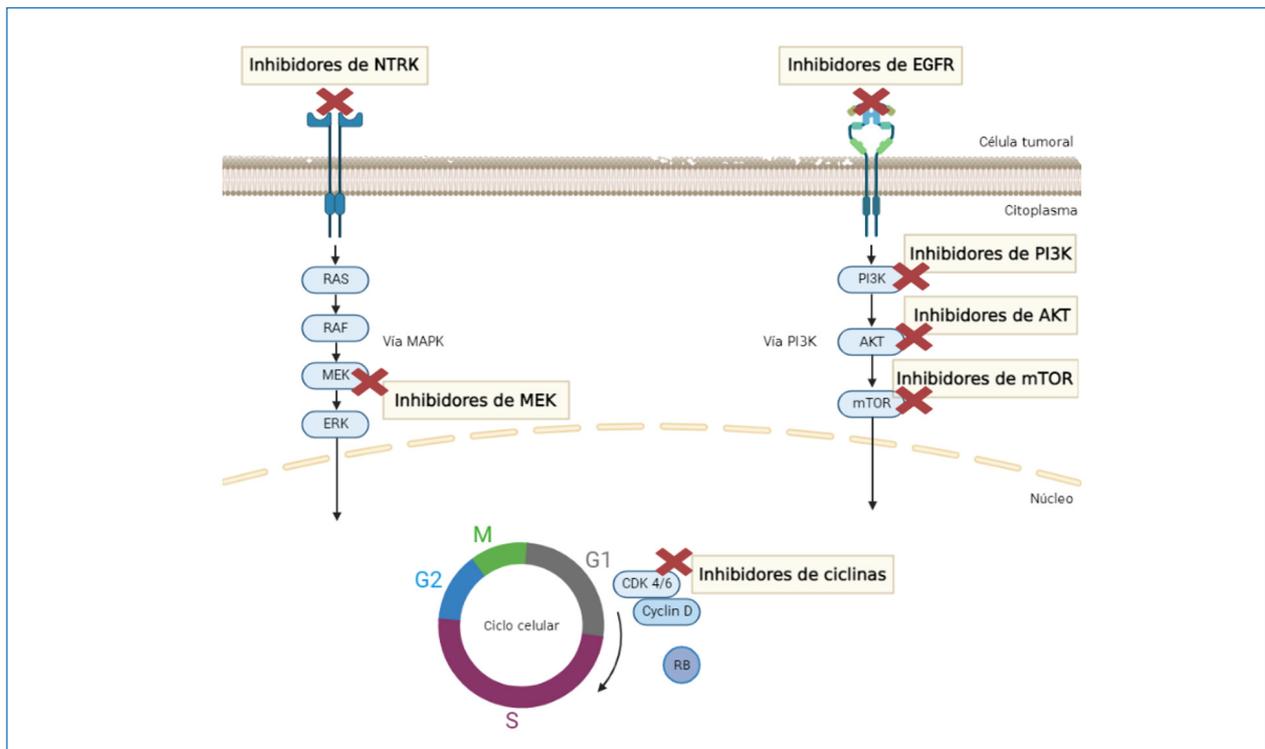


Fig. 2. Esquema de las nuevas estrategias terapéuticas todavía en desarrollo en diferentes vías de la célula tumoral, aplicadas al CMTN avanzado.

(capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina). De las pacientes incluidas, el 40 % presentaba subtipo TN. Tras un seguimiento de 11,2 meses, el estudio alcanzó su objetivo primario: talazoparib mejoraba significativamente la SLP en comparación con el tratamiento estándar (8,6 meses frente a 5,6 meses; HR: 0,54; IC 95 %: 0,41-0,71). En el análisis final, talazoparib no demostró beneficio en supervivencia global; aunque probablemente este efecto se deba en parte a que las pacientes del grupo control recibieron un inhibidor de PARP en líneas sucesivas, ya que olaparib ya se había aprobado en pacientes portadoras de *BRCA1/2* con CM metastásico (38).

Sin embargo, a pesar del beneficio descrito en tasa de respuestas y SLP en comparación con quimioterapia estándar, no se evidenció mejoría en SG; y por tanto es necesario conocer aspectos moleculares que justifiquen la resistencia/beneficio a corto plazo de estos tratamientos. Se han identificado en estudios preclínicos cuatro mecanismos de resistencia (39):

1. La influencia de la disponibilidad intracelular del inhibidor, principalmente por sobreexpresión de genes que codifican proteínas transportadoras que aumentan la salida del fármaco (proteínas transportadoras de membrana dependientes de ATP).
2. Mutaciones en *PARP1*, que impactan en la cantidad y actividad de las cadenas de PAR, mediante la pérdida de la enzima PAR glicohidrosilasa, responsable de la degradación de las cadenas.
3. La presencia de mutaciones que restauran tanto la función de *BRCA1* y *2* como la recombinación homóloga.
4. La protección de la hélice de replicación, principalmente vía nucleasas MRE11 y MUS81 (40).

Para superar dichas resistencias, se están diseñando nuevas estrategias que incluyen nuevos fármacos o combinaciones.

Combinaciones

En cuanto a las nuevas combinaciones de iPARP, cabe destacar aquellas con:

- *Inmunoterapia*: esta combinación con IPCI se basa en la evidencia de la interacción entre la presencia anormal de ADN no reparado en el citoplasma de las células cancerígenas que genera más antígenos con la consiguiente liberación de interferón que permite la infiltración de células T en el tumor (40). Por tanto, dicha combinación podría ser una estrategia adecuada para mejorar la inmunidad antitumoral y por tanto la respuesta al tratamiento. Con este racional se diseñaron los ensayos de fase I/II TOPACIO y MEDIOLA (41), que combinan, respectivamente, niraparib con pembrolizumab y olaparib con durvalumab en pacientes con CMTN avanzado.

Los resultados del ensayo TOPACIO demostraron una tasa de respuestas del 21 % (47 % en el subgrupo de pacientes con mutación *BRCA*) y una tasa de control de enfermedad del 49 % (80 % con mutación *BRCA*) (42). Resultados similares se evidenciaron en el ensayo MEDIOLA, con una tasa de control de la enfermedad del 50 % a las 28 semanas, pero con datos similares a los obtenidos en monoterapia con cada uno de estos fármacos (41).

- *Quimioterapia*: en el ensayo de fase III BROCADE-3, se demostró que la adición de veliparib a carboplatino-paclitaxel resultaba en un aumento de ~2 meses de supervivencia libre de progresión (14,5 meses frente a 12,6 meses; HR: 0,71, IC 95 %: 0,57-0,88) en pacientes con mutación germinal en *BRCA* (43). Actualmente existen otros ensayos en marcha que evalúan distintos regímenes de quimioterapia en combinación con iPARP; son de especial interés aquellos que evalúan la actividad de los inhibidores de PARP con esquemas basados en platino.
- *Terapia dirigida*: hay varios ensayos clínicos que evalúan la combinación de iPARP con nuevos agentes, incluyendo moléculas inhibitoras de la reparación del daño en el ADN celular —*DNA Damage Repair (DDR)*—, como los inhibidores de ATR, ATM o WEE1. WEE1 es un inhibidor de cinasas que disminuye la expresión de la CDK1 y activa, por tanto, la replicación y la reparación del daño de doble cadena. La combinación de los inhibidores de PARP y WEE1 llevan al arresto celular en fase G2, lo que induce una aberración cromosómica y un “estrés” replicativo, con potencial actividad antitumoral como se ha demostrado en algún estudio (40).

Actualmente hay distintos ensayos de fases II en marcha, como VIOLETTE, que compara olaparib en monoterapia con la combinación con un inhibidor de WEE1 o con un inhibidor de *Rad3* (44). Otro grupo de agentes a destacar en este escenario son los inhibidores de AKT, ya que la inhibición de la vía PI3K/mTOR podría inhibir la interacción entre PI3K con el complejo de recombinación homóloga, aumentando la dependencia del complejo PARP sobre la reparación de ADN. Basado en este racional, la combinación de inhibidores de PI3K con inhibidores de PARP podría conducir a una nueva opción de tratamiento que podría mejorar los resultados de supervivencia vistos con los inhibidores de PARP en monoterapia (45).

Por otra parte, actualmente está el ensayo académico AMTEC en CMM (46), de combinación de olaparib con durvalumab, selumetinib (inhibidor de MEK), capivasertib (inhibidor de Akt) o ceralasertib (inhibidor de ACR), que se encuentra en reclutamiento activo. Es un ensayo adaptativo, en el que en función de la vía de señalización activada tras tratamiento con olaparib se decide una u otra combinación.

Subtipo BRCAness

Por otra parte, resulta de especial interés conocer qué subgrupo de pacientes, más allá de aquellas con mutación *BRCA* en línea germinal, pueden beneficiarse del tratamiento con inhibidores de PARP. Las mutaciones hereditarias deletéreas explican entre el 8 y el 10 % de todos los CM. La mitad de estos casos están asociados a mutaciones *BRCA1/2*, mientras que el resto están relacionados con variaciones menos prevalentes y penetrantes (45). Existen múltiples genes implicados en la recombinación homóloga, incluyendo *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *MRE11A*, *PALB2*, *RAD50*, *RAD51C* y *RAD51D*, que a actualmente se consideran como potenciales biomarcadores en pacientes con déficit de recombinación homóloga sin mutaciones germinales en *BRCA* (genotipo BRCAness) (12,47).

En este sentido, distintos estudios han mostrado resultados positivos en escenarios diferentes al de pacientes con mutaciones germinales en *BRCA*, incluyendo estudios en monoterapia con olaparib, rucaparib y talazoparib.

En el estudio de expansión de olaparib (TBCRC 048) (48) se incluyeron pacientes con CM metastásico y mutaciones germinales en genes implicados en la reparación de ADN no *BRCA* (cohorte 1) o mutaciones somáticas incluyendo *BRCA*. Se evidenció actividad antitumoral en pacientes con mutaciones somáticas en *BRCA* y en pacientes con mutaciones germinales en *PALB2*, sin beneficio en aquellas con mutación en *ATM* o *CHEK2* (48). En el ensayo RUBY (49), se está evaluando la actividad de rucaparib en pacientes sin mutación germinal en *BRCA*, que presenten déficit de recombinación homóloga, evaluada mediante una escala de pérdida de heterocigosidad (LOH) en todo el genoma. El estudio mostró actividad tumoral en el subgrupo de pacientes con alta pérdida de heterocigosidad, aunque con el análisis final de WGS podrá aportar una orientación sobre el papel de la firma HRD y alteraciones asociadas con respuesta.

En conclusión, el futuro de los inhibidores de PARP se está expandiendo más allá de las pacientes con mutaciones germinales en *BRCA*, ya que ha mostrado beneficio en pacientes con déficit de recombinación homóloga. Por otra parte, los ensayos adaptativos en tiempo real pueden ayudarnos a seleccionar las mejores combinaciones en este escenario de mutaciones *BRCA*. La necesidad de biomarcadores predictivos centrados en la capacidad de recombinación homóloga tumoral u otros defectos de reparación de ADN es evidente en este escenario; así como la optimización de las secuenciaciones o combinaciones de estos fármacos con otros que tengan actividad en CMTN avanzado.

INMUNOTERAPIA

La llegada de la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento de los tumores sólidos. En el caso del cáncer de mama, los datos más robustos de eficacia con IPCI se identifican en el subtipo triple negativo. Los estudios preclínicos ya sugerían un aumento de la respuesta inmune antitumoral en pacientes con CMTN en tratamiento con inmunoterapia. Los primeros ensayos clínicos mostraron actividad de inmunoterapia en monoterapia muy moderada en pacientes con CMTN metastásico, particularmente en aquellos con expresión de PD-1/PD-L1 (50). Los estudios posteriores mostraron beneficio en combinación con quimioterapia convencional para potenciar la respuesta inmune, y así se llegó a la aprobación de esta combinación tras los resultados de los ensayos de fase III IMPASSION 130 (13) y KEYNOTE-355 (14).

En el estudio IMPASSION 130, se emplea el nab-paclitaxel como quimioterápico y el atezolizumab como IPCI. Las pacientes presentan una SLP de 7,2 y 5,5 meses en el grupo experimental frente al grupo control, respectivamente ($p = 0,002$). En el subgrupo de pacientes con PD-L1 positivo la SLP fue de 7,5 y 5,0 meses en el grupo experimental frente a la monoquimioterapia ($p < 0,001$). En cuanto a la SG, no se encontraron diferencias en el análisis total (21,3 frente a 17,6 meses, $p = 0,08$), pero sí en el subgrupo de PD-L1 positivo (25 frente a 15,5 meses).

En el KEYNOTE-355 hay posibilidad de recibir tres esquemas diferentes de quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel o carboplatino-gemcitabina) junto con el pembrolizumab. Además, la expresión de PD-L1 se consideró en función de la expresión de PD-L1 en las células tumorales e inmunitarias (*combined positive score*, CPS), considerándose un $CPS \geq 10$ (que equivale a CPS-10) como mejor condición de responder a inmunoterapia y $CPS < 10$ (CPS-1) como menor probabilidad de respuesta a inmunoterapia. Así, las pacientes con CPS-10 presentaron una SLP de 9,7 y 5,6 meses en el grupo de combinación frente al grupo control, respectivamente ($p = 0,0012$), mientras que en el grupo CPS-1 la SLP fue de 7,6 y 5,6 meses, respectivamente ($p = 0,0014$). Ya en 2022 se han publicado los estudios de SG en los que se ha visto que en el subgrupo CPS-10 hay diferencias significativas (23 frente a 16,1 meses, $p = 0,019$) mientras que en el subgrupo de CPS-1 no se han encontrado dichas diferencias (17,6 frente a 16 meses, $p = 0,11$).

Actualmente, los esfuerzos se dirigen a desarrollar nuevas estrategias que permitan potenciar la respuesta inmune existente, y para ello hay varios ensayos clínicos en marcha que buscan la combinación de quimioinmunoterapia óptima para mejorar el beneficio en pacientes con CMTN metastásico. En el ensayo ENHANCE 1, se incluyeron pacientes con hasta dos líneas previas de quimioterapia y recibieron pembrolizumab con eribulina con tasas de respuestas

entre 21,8 % y 25,8 % en función del número de líneas previas (51). En el ensayo TONIC se evaluaron distintas estrategias de inducción para favorecer la respuesta inmune: se incluyeron pacientes pretratadas (no más de tres líneas) y se aleatorizaron a recibir quimioterapia, radioterapia o nada seguido de tratamiento con nivolumab. Se alcanzó una tasa de respuestas del 20 % en la población global y el beneficio fue superior en aquellas pacientes que habían recibido quimioterapia de inducción con antraciclinas o platinos (52). Este estudio determina que no todos los citostáticos son igual de efectivos en combinación con la inmunoterapia, por su diferente habilidad para la liberación de neoantígenos y su papel inmunomodulador.

La combinación dual de CTLA-4 y PD-L1 también se ha evaluado en estudios como DART, que estudió la combinación de ipilimumab con nivolumab, en pacientes pretratadas con CM metaplásico metastásico (53).

La activación de la vía PI3K/AKT/mTOR y la vía de las MAPK se asocia a un aumento de células inmunosupresoras y a un descenso de IFN, IL2 y TNFalfa. Por tanto, bloquear simultáneamente estas vías y el eje PD-1/PL1 podría aumentar las respuestas (54). Sobre la base de esta hipótesis, se han desarrollado distintos ensayos para evaluar la combinación de inhibidores de AKT (ipatasertib) con atezolizumab y paclitaxel o nab-paclitaxel, (NCT03800836) como primera línea, con una tasa de respuestas del 54 % y una supervivencia libre de progresión de 7,2 meses (55). Otros ensayos, como COLET, han estudiado la combinación de cobimetinib (inhibidor de MEK) con atezolizumab y paclitaxel o nab-paclitaxel, en este caso sin beneficio significativo en la tasa de respuestas (56).

Respecto a la modulación del sistema inmune, además de todo lo mencionado previamente, los linfocitos infiltrantes tumorales (TIL) desempeñan un papel importante, particularmente en el subtipo triple negativo, y más concretamente en el *basal like*, tal y como se ha mencionado en la introducción. La infiltración por linfocitos CD8+ estromales se ha asociado con mayor respuesta al tratamiento y supervivencia; mientras que CD4+ y NK se han asociado con una inhibición del sistema inmune y peor pronóstico. Otros subtipos como Th17 actúan activando o inhibiendo en función de las citocinas del microambiente.

Por otro lado, además de las TIL, las células dendríticas y los macrófagos cobran un papel particularmente importante. Las células dendríticas son las que se encargan de activar a los linfocitos y, por lo tanto, de iniciar la respuesta inmune adquirida (57). Por este motivo, una vía actual de investigación es la terapia adoptiva mediante vacunas de células dendríticas, si bien es cierto que en un escenario localizado (58); aunque hay datos preliminares en estadios metastásicos (59); vacunas de mRNA o pulsadas con neoantígenos tumorales inmunógenos e incluso terapia celular activa con TIL de las propias pacientes expandidos *ex vivo*.

Otro punto interesante que se ha de plantear de cara al futuro es la búsqueda de biomarcadores predictivos y pronósticos. Como ya se ha comentado, la heterogeneidad del CMTN hace necesario indagar en los mecanismos asociados con respuesta a los tratamientos y así definir la mejor estrategia terapéutica para cada paciente (60). Actualmente, uno de los marcadores predictivos de respuesta a la inmunoterapia en el escenario avanzado podría ser la expresión de PD-L1; si bien es cierto que su cuantificación varía en función de la plataforma y el mab empleado en la inmunohistoquímica, y que no hay un consenso claro sobre qué población celular medirlo (solo células tumorales o también infiltrado linfocitario). Por otro lado, en los ensayos de inmunoterapia en estadios precoces en los que hay una mayor expresión de TIL estromales y activación del eje PD-1/PD-L1, se evidencia beneficio en la tasa de respuestas patológicas completas en ambos subgrupos. Se hace evidente la necesidad de buscar nuevos marcadores que nos orienten en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo, teniendo en cuenta la heterogeneidad de esta enfermedad.

Concluyendo, la activación del eje PD-1/PD-L1 es un mecanismo adaptativo del tumor secundario a un incremento de los TIL que, por otro lado, es necesario para responder a estos ICPI. La inmunoterapia en CMTN avanzado no es efectiva en tumores con escasa infiltración linfocitaria o con un estado linfocitario disfuncional o exhausto. En estos casos, las estrategias de enriquecimiento y/o estimulación linfocitaria deben preceder a la administración de ICPI, que se pueden conseguir mediante tratamientos con terapia celular activa y/o adoptiva y vacunas antitumorales. Por otro lado, hay que considerar que la respuesta individual a la inmunoterapia va a venir determinada por factores propios del tumor, de su estroma (firmas genómicas tipo APOBEC, IFN, inestabilidad o DDR) y por las características individuales de las pacientes (edad, genética, empleo de antibióticos e inmunosupresores, infecciones previas, estado del microbioma, tipo y número de tratamientos oncológicos previos).

CONCLUSIONES

Gracias a los avances en investigación clínica y translacional, hay un mayor conocimiento de la biología tumoral y una mejor individualización terapéutica en este escenario avanzado. El objetivo de mejorar la SG de estas pacientes con CMTN es más alcanzable ahora gracias a este abanico de nuevas estrategias terapéuticas disponibles, teniendo en cuenta siempre una óptima calidad de vida para ellas. La incorporación de la multiómica y la biopsia líquida al diagnóstico y en las recaídas, el empleo de los esquemas terapéuticos de combinación y secuenciación de fármacos, las drogas que atacan tanto al tumor como a su microambiente,

así como la generación de tumores inmunológicamente calientes o la potenciación del sistema inmunológico exhausto o disfuncional preexistente ayudarán a conseguir este objetivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM 2022. Las cifras del cáncer en España. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf [Acceso: 15/03/2023].
2. Bou Zerdan M, Ghorayeb T, Saliba F, Allam S, Zerdan MB, et al. Triple Negative Breast Cancer: Updates on Classification and Treatment in 2021. *Cancers (Basel)* 2022;14(5):1253. DOI: 10.3390/cancers14051253
3. Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu PH, Diéras V, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open*. 2021 Jun;6(3):100114. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100114
4. Plichta JK, Thomas SM, Hayes DF, Chávez-MacGregor M, Allison K, de Los Santos J, et al. Novel prognostic staging system for patients with de novo metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2023 Mar 21;JCO2202222. DOI: 10.1200/JCO22.02222
5. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020 Apr 20;38(12):1346-66. DOI: 10.1200/JCO.19.02309
6. Bareche Y, Buisseret L, Gruosso T, Girard E, Venet D, Dupont F, et al. Unraveling Triple-negative breast cancer tumor microenvironment heterogeneity. Towards an optimized treatment approach. *J Natl Cancer Inst* 2020 Jul 1;112(7):708-19. DOI: 10.1093/jnci/djz208
7. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011 Jul;121(7):2750-67. DOI: 10.1172/JCI45014
8. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of triple-negative breast cancer. *Ann Rev Pathol* 2022;17:181-204. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042420-093238
9. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015 Apr 1;21(7):1688-98. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432
10. Maqbool M, Bekele F, Fekadu G. Treatment strategies against triple-negative breast cancer: An updated review. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2022;14:15-24. DOI: 10.2147/BCTTS.348060
11. Szekely B, Bossuyt V, Li X, Wali VB, Patwardhan, Frederick C, et al. Immunological differences between primary and metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(11):2232-9. DOI: 10.1093/annonc/mdy399
12. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: The TNT Trial. *Nat Med* [Internet] 2018;24(5):628-37. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7
13. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al; IMpassion130 Investigators. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2022;21(1):44-59. DOI: 10.1016/S1473-0689-8
14. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof M, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396(10265):1817-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9
15. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2021;384(16):1529-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2028485
16. Drago JZ, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet] 2021;18(6):327-44. DOI: 10.1038/s41571-021-00470-8
17. Pauls M, Chia S, LeVasseur N. Current and new novel combination treatments for metastatic triple-negative breast cancer. *Curr Oncol* [Internet] 2022;29(7):4748-67. DOI: 10.3390/curroncol29070377
18. Shastry M, Jacob S, Rugo HS, Hamilton E. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2: Clinical development in metastatic breast cancer. *Breast* [Internet] 2022;66:169-77. DOI: 10.1016/j.breast.2022.10.007
19. Krop I, Juric D, Shimizu T, Tolcher A, Spira A, Mukohara T, et al. Abstract GS1-05: Datopotamab deruxtecan in advanced/metastatic HER2-breast cancer: Results from the phase 1 TROPION-PanTumor01 study. *Cancer Res* [Internet] 2022 Feb 15;82(Suppl 4):GS1-05. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS21-GS1-05
20. Khadela A, Soni S, Shah AC, Pandya AJ, Megha K, Kothari N, et al. Unveiling the antibody–drug conjugates portfolio in battling Triple-negative breast cancer: Therapeutic trends and Future horizon. *Medical Oncology* [Internet] 2023;40(1):1-17. DOI: 10.1007/s12032-022-01884-9
21. Nandini D, Jennifer A, Pradip D. Therapeutic strategies for metastatic triple-negative breast cancers: From negative to positive. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet] 2021;14(5):455. DOI: 10.3390/ph14050455
22. Vahdat LT, Schmid P, Forero-Torres A, Blackwell K, Telli ML, Melisko M, et al. Glematimumab vedotin for patients with metastatic, gpNMB overexpressing, triple-negative breast cancer ("METRIC"): a randomized multicenter study. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1). DOI: 10.1038/s41523-021-00244-6
23. Suthe SR, Yao HP, Weng TH, Hu CY, Feng L, Wu ZG, et al. RON receptor tyrosine kinase as a therapeutic target for eradication of triple-negative breast cancer: Efficacy of anti-RON ADC ZT/G4-MMAE. *Mol Cancer Ther* 2018;17(12):2654-64. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0252
24. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
25. Schmid P, Jung KH, Wysocki PJ, Jassem J, Ma CX, Fernandes R, et al. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) + durvalumab (D) as first-line (1L) treatment for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (a/mTNBC): Initial results from BEGONIA, a phase Ib/II study. *Ann Oncol* 2022;33(Suppl 3):S194-S223. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.03.185
26. Seagen Inc. Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of SGN-LIV1A in combination with pembrolizumab for first treatments of patients with unresectable locally-advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03310957* [Internet]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03310957>
27. Murai J, Zhang Y, Morris J, Ji J, Takeda S, Doroshov JH, et al. Rationale for poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in combination therapy with camptothecins or temozolomide based on PARP trapping versus catalytic inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet] 2014;349(3):408-16. DOI: 10.1124/jpet.113.210146
28. Bardia A. Phase 1b/2 study to evaluate antibody-drug conjugate sacituzumab govitecan in combination with parp inhibitor talazoparib in patients with metastatic breast cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04039230* [Internet]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04039230>
29. Chang DY, Ma WL, Lu YS. Role of alpelisib in the treatment of ptk3ca-mutated breast cancer: Patient selection and clinical perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2021;17:193-207. DOI: 10.2147/TCRM.S251668
30. Sharma P. Phase I trial of alpelisib plus sacituzumab govitecan in patients with metastatic or locally recurrent HER2-negative breast cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05143229* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05143229>
31. Yang EY, Shah K. Nanobodies: Next generation of cancer diagnostics

- and therapeutics. *Front Oncol* 2020;10(July). DOI: 10.3389/fonc.2020.01182
32. Juan A, Cimas FJ, Bravo I, Pandiella A, Ocaña A, Alonso-Moreno C. Antibody conjugation of nanoparticles as therapeutics for breast cancer treatment. *Int J Mol Sci* 2020;21(17):1-21. DOI: 10.3390/ijms21176018
 33. Landry I, Sumbly V, Vest M. Advancements in the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer: A Narrative Review of the Literature. *Cureus* 2022;14(2):1-15. DOI: 10.7759/cureus.21970
 34. Pfizer. A Phase 3, randomized, international study comparing the efficacy and safety of enzalutamide in combination with paclitaxel chemotherapy or as monotherapy versus placebo with paclitaxel in patients with advanced, diagnostic-positive, triple-negative. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02929576* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02929576>
 35. Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Brunt AM, Nemsadze G, et al. Capivasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer: The PAKT Trial. *J Clin Oncol* 2020 Feb 10;38(5):423-33. DOI: 10.1200/JCO.19.00368
 36. Dent R, Kim S-B, Oliveira M, O'Shaughnessy J, Isakoff SJ, Saji S, et al. Double-blind placebo (PBO)-controlled randomized phase III trial evaluating first-line ipatasertib (IPAT) combined with paclitaxel (PAC) for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered locally advanced unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (aTNBC): primary results from IPATunity130 cohort A. Abstract presented at: the 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium Virtual Meeting (SABCS 2020); December 8-11, 2020. Abstract GS3-04.
 37. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558-66. DOI: 10.1093/annonc/mdz012
 38. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Annals of Oncology* 2020;31(11):1526-35. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098
 39. Tung NM, Garber JE. BRCA1/2 testing: therapeutic implications for breast cancer management. *Br J Cancer* 2018 Jul;119(2):141-52. DOI: 10.1038/s41416-018-0127-5
 40. Barchiesi G, Roberto M, Verrico M, Vici P, Tomao S, Tomao F. Emerging role of PARP inhibitors in metastatic triple negative breast cancer. current scenario and future perspectives. *Front Oncol* 2021;11(Nov):1-16. DOI: 10.3389/fonc.2021.769280
 41. Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, Park YH, Delord JP, Italiano A, et al. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol* [Internet] 2020;21(9):1155-64. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30324-7
 42. Tesaro. Phase 1/2 clinical study of niraparib in combination with pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced or metastatic triple-negative breast cancer and in patients with recurrent ovarian cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02657889* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02657889>
 43. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1269-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30447-2
 44. AstraZeneca. A Phase II, open label, randomised, multi-centre study to assess the safety and efficacy of agents targeting dna damage repair in combination with olaparib versus olaparib monotherapy in the treatment of metastatic triple negative breast cancer patients stratified by alterations in homologous recombinant repair (HRR)-related genes (including BRCA1/2) (VIOLETTE). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03330847* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03330847>
 45. Won KA, Spruck C. Triple negative breast cancer therapy: Current and future perspectives. *Int J Oncol* 2020;57(6):1245-61. DOI: 10.3892/ijo.2020.5135
 46. Hobbs E. A Phase II, open-label, study of olaparib in combination with either durvalumab (MEDI4736), selumetinib or capivasertib, or ceralasertib monotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03801369* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03801369>
 47. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahström C, et al. Breast cancer risk genes - association analysis in more than 113,000 women. *N Eng J Med* 2021;384(5):428-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1913948
 48. Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, et al. TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol* 2020 Dec 20;38(36):4274-82. DOI: 10.1200/JCO.20.02151
 49. Patsouris A, Diop K, Tredan O, Nenciu D, Gonçalves A, Arnedos M, et al. Rucaparib in patients presenting a metastatic breast cancer with homologous recombination deficiency, without germline BRCA1/2 mutation. *Eur J Cancer* 2021;159:283-95. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.09.028
 50. Keenan TE, Tolaney SM. Role of immunotherapy in triple-negative breast cancer. *JNCCN* 2020;18(4):479-89. DOI: 10.6004/jnccn.2020.7554
 51. Tolaney SM, Kalinsky K, Kaklamani VG, D'Adamo DR, Aktan G, Tsai ML, et al. Eribulin plus pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer (ENHANCE 1): A phase Ib/II study. *Clin Cancer Res* 2021;27(11):3061-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4726
 52. Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, Sikorska K, van de Vijver KK, de Maaker M, et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med* [Internet] 2019;25(6):920-8. DOI: 10.1038/s41591-019-0432-4
 53. Adams S, Othus M, Patel SP, Miller KD, Chugh R, Schuetz SM, et al. A multicenter phase II trial of ipilimumab and nivolumab in unresectable or metastatic metaplastic breast cancer: cohort 36 of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART, SWOG S1609). *Clin Cancer Res* 2022;28(2):271-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2182
 54. Li L, Zhang F, Liu Z, Fan Z. Immunotherapy for triple-negative breast cancer: combination strategies to improve outcome. *Cancers (Basel)* 2023;15(1). DOI: 10.3390/cancers15010321
 55. Schmid P, Savas P, Espinosa E, Boni V, Italiano A, White S, et al. Abstract PS12-28: Phase 1b study evaluating a triple combination of ipatasertib (IPAT), atezolizumab, and a taxane as first-line therapy for locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *Cancer Res* [Internet] 2021 Feb 15;81(Suppl 4):PS12-28-PS12-28. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-PS12-28
 56. Brufsky A, Kim SB, Zvirbulis, Eniu A, Mebis J, Sohn JH, et al. A phase II randomized trial of cobimetinib plus chemotherapy, with or without atezolizumab, as first-line treatment for patients with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (COLET): primary analysis. *Annals of Oncology* [Internet] 2021;32(5):652-60. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.01.065
 57. Zhou Y, Tian Q, Wang B, Yang J, Zhao S, Yang J. The prognostic significance of TILs as a biomarker in triple-negative breast cancer: what is the role of TILs in TME of TNBC? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;2885-97
 58. Santisteban M, Solans BP, Hato U, Urrizola A, Mejías LD, Salgado E, et al. Final results regarding the addition of dendritic cell vaccines to neoadjuvant chemotherapy in early HER2-negative breast cancer patients: clinical and translational analysis. *Ther Adv Breast Oncol* 2021;13(August):1-14. DOI: 10.1177/17588359211064653
 59. Song N, Guo H, Ren J, Hao S, Wang X. Synergistic anti-tumor effects of dasatinib and dendritic cell vaccine on metastatic breast cancer in a mouse model. *Oncol Lett* 2018;15(5):6831-8. DOI: 10.3892/ol.2018.8188
 60. Wang X, Collet L, Rediti M, Debien V, De Caluwé A, Venet D, et al. Predictive biomarkers for response to immunotherapy in triple negative breast cancer: promises and challenges. *J Clin Med* 2023;12(3):953. DOI: 10.3390/jcm12030953